

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

EP 00/6282

REC'D 04 SEP 2000

WIPO PCT

EPO - Munich
20

09. Aug. 2000



4

11/01

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Gebrauchsmusteranmeldung**

Aktenzeichen: 299 11 689.1
Anmeldetag: 6. Juli 1999
Anmelder/Inhaber: Dr. Peter S t e r k , Ravensburg/DE
Bezeichnung: Mittel für den Gefäßverschluß von organischem Gewebe
IPC: A 61 K 38/17

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Gebrauchsmusteranmeldung.

München, den 26. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im/Auftrag

Hiebing

PATENTANWALT

DR.-ING. PETER RIEBLING
Dipl.-Ing.

EUROPEAN PATENT & TRADEMARK ATTORNEY

5

Postfach 3160
D-88113 Lindau (Bodensee)
Telefon (08382) 78025 + 9692-0
Telefax (08382) 78027 + 9692-30
E-mail: Riebling@t-online.de

10 Anmelder:

Herr
Dr. Peter Stark
Holbeinstr. 7
88212 Ravenburg

10. Juni 1999
12961.3-St443-60-ku

20

Mittel für den Gefäßverschluß von organischem Gewebe

Die Neuerung betrifft ein Mittel für den Gefäßverschluß von organischem Gewebe nach dem Oberbegriff des Schutzanspruchs 1.

25

Ein derartiges Mittel für den Gefäßverschluß „Embolisation“ ist für die operative Behandlung von Lebergewebe bekannt. Bei der teilweisen Entfernung von Lebergewebe ist es notwendig, das zu entfernende Lebergewebe zu embolisieren, um eine Abgrenzung gegenüber dem im Körper verbleibenden Gewebe zu erreichen. Es wird also mit Hilfe eines Fibrinklebers als Mittel eine Embolisation (Verschluß der Endstrombahnen im Lebergewebe) hergestellt.

30

Ein derartiges Mittel für den Gefäßverschluß hat sich bewährt. Allerdings war es bisher noch nicht bekannt, ein derartiges Mittel in der onkologischen Chirurgie einzusetzen. Insbesondere wenn es um die Entfernung von krankem Gewebe geht, welches von dem umgebenden, unversehrten und gesunden Gewebe unterschieden werden soll, sind bisher noch keine Methoden und Mittel bekannt geworden, eine derartige Unterscheidung vorzunehmen.

5

KUA - ST443.DOC - 14.06.99 13:34

Hausanschrift:
Rennerte 10
D-88131 Lindau

Bankkonten:
Bayer. Vereinsbank Lindau (B) Nr. 1257110 (BLZ 600 202 90)
Hypo-Bank Lindau (B) Nr. 6670-328843 (BLZ 733 204 42)
Volksbank Lindau (B) Nr. 81 222 000 (BLZ 650 820 00)
VAT-NR: DE 129020439

Postsparkonto
München
414 848-808
01 7 33 33 33

Der Neuerung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, ein Mittel zur Unterscheidung von gesundem Gewebe in Bezug zu krankem Gewebe zwecks operativer Entfernung des kranken Gewebes vorzuschlagen.

- 5 Zur Lösung der gestellten Aufgabe ist die Neuerung durch ein Mittel gekennzeichnet, welches geeignet ist, in Verbindung mit einem Farbstoff einen Verschuß der Blut- und/oder Lymphbahnen im Gewebe zu erreichen.

- 10 Mit der gegebenen technischen Lehre ergibt sich der wesentliche Vorteil, daß es nun erstmals durch Einspritzen eines derartigen Mittels in krankes Gewebe möglich ist, die einzelnen Gewebebahnen anzufärben, um so die Blut- oder lymphatische Versorgung des Gewebes darzustellen.

Damit ergibt sich der wesentliche Vorteil, daß mit dem genannten Mittel nun ein Gewebeverschuß (Embolisation) in den zu untersuchenden Gewebe hergestellt werden kann, wobei das zu untersuchende Gewebe mit Einspritzen des Mittels dauerhaft zugesetzt und angefärbt wird.

- 20 Das Mittel ist deshalb neuerungsgemäss geeignet, sowohl venöse Gewebebahnen als auch arterielle Gewebebahnen zuzusetzen und gleichzeitig anzufärben, als auch lymphatische Bahnen.

- 25 Damit ist es nun erstmals möglich, Grenzschichten zwischen dem gesunden und dem kranken Gewebe abzugrenzen, weil lediglich die Grenzschichten des kranken Gewebes angefärbt und verschlossen werden. Es ist hierbei bekannt, daß bestimmte Gewebeareale von einer bestimmten Arterie und Vene und von einer bestimmten Lymphbahn versorgt werden. Wurde nun festgestellt, daß es sich bei diesem bestimmten Bereich um ein krankes Gewebe handelt, dann muß die entsprechende zuführende oder abführende Versorgungsbahn entsprechend embolisiert werden. Hierbei ist es für die vorliegende Neuerung und für das zu schützende Mittel gleichgültig, welche Gewebebahn embolisiert wird. Die vorliegende Neuerung schlägt also ein Mittel vor, welches geeignet ist, die arteriellen Gewebebahnen und/oder venösen Gewebebahnen und/oder lymphatischen Gewebebahnen dauerhaft zu verschließen und anzufärben.

35 Wenn man also dieses neuerungsgemässe Mittel in das entsprechende krankhafte Gewebegebiet einspritzt, wird sich nur dieses von der jeweiligen Versorgungsbahn

versorgte Gewebe embolisieren und anfärben, so daß es - im Falle eines kranken Gewebes - gut von dem gesunden Gewebe unterschieden werden kann.

Die Unterscheidung zwischen dem kranken Gewebe und dem gesunden Gewebe erfolgt durch die Definition einer Gewebegrenze zwischen den beiden Gebieten, wobei vorausgesetzt wird, daß das kranke Gewebe von anderen Versorgungsbahnen versorgt wird, als vergleichsweise das umgebende gesunde Gewebe. In diese Versorgungsbahnen, welche das kranke Gewebe versorgen, wird nun das neuerungsgemässe Mittel eingespritzt, so daß die dort befindlichen Versorgungsbahnen durch den im Gewebe befindlichen Farbstoff angefärbt und gut sichtbar herauspräpariert werden.

Der Operateur hat es nun relativ einfach, eine Unterscheidung zwischen dem kranken und dem gesunden Gewebe während der Operation zu treffen und das entsprechende kranke Gewebe abzutrennen, wobei das gesunde Gewebe weitestgehend erhalten bleibt.

Ein weiterer Vorteil der Verwendung des angegebenen Mittels besteht nun darin, daß durch den Gefässverschluß der Versorgungsbahnen verhindert wird, daß evtl. im kranken Gewebe befindliche Krankheitskeime (Bakterien, Viren, Tumorzellen) in dem kranken Gewebe fixiert werden und während der Operation nicht mehr in das gesunde Gewebe diffundieren können.

Die gleichen Vorteile ergeben sich bei entsprechendem Parasitenbefall von erkranktem Gewebe, weil auch hier das erkrankte Gewebe aufgrund der entsprechenden Versorgungsbahnen sehr günstig von dem gesunden Gewebe unterschieden werden kann. Es können also mit dem neuerungsgemässen Mittel auch entsprechend parasitenbefallenes Gewebe abgegrenzt und vom gesunden Gewebe unterschieden werden.

Allgemein werden also im Rahmen der vorliegenden Neuerung Mittel beansprucht, die geeignet sind, eine Embolisation (Gefässverschluß) für Versorgungsbahnen in das Gewebe hinein oder aus dem Gewebe heraus zu ermöglichen. Derartige Versorgungsbahnen können - wie oben schon ausgeführt - arterielle Versorgungsbahnen, venöse Versorgungsbahnen oder auch lymphatische Versorgungsbahnen sein.

Das Mittel nach der vorliegenden Neuerung besteht bevorzugt aus einer ersten Komponente, die im wesentlichen aus einem Mittel zur Herbeiführung des

Gefäßverschlusses besteht, wobei dieses Mittel seinerseits aus einer Mehrkomponenten-Zusammensetzung bestehen kann. Insbesondere kann hier eine

5 Zweikomponenten-Zusammensetzung vorgesehen werden. Darüber hinaus enthält das Mittel auch einen entsprechenden Farbanteil, welcher geeignet ist, die entsprechenden Versorgungsbahnen im Gefäß anzufärben. Derartige Farben können sein:

- 10 ⇒ chinolongelb
- ⇒ patentblau
- ⇒ Toloniumchlorid
- ⇒ indozianin grün
- ⇒ Lebensmittelfarben
- ⇒ Carbon (in Form von wässrigen Colloid-Suspensionen)
- fluoreszierende Farbstoffe.

Das neuerungsgemässe Mittel besteht also aus mindestens zwei Komponenten, nämlich einem Mittel zur Herbeiführung des Gefäßverschlusses und einer

20 dazugehörenden Farbe.

Das Mittel zur Herbeiführung eines Gefäßverschlusses kann hierbei ein Fibrinkleber sein, der aus folgenden Mitteln besteht: Fibrinogen, Fibrinogenkonzentrat, Humanplasmaproteinfraction, menschlichem Albumin, L-Arginginhydrochlorid, L-

25 Isoleucin, Natriumchlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Natrium-L-Glutamat-Monohydrat und Aprotinin aus Rinderlunge sowie Wasser.

Statt eines derartigen Mittels können aber auch andere bekannte Mittel zur Herbeiführung eines Gefäßverschlusses verwendet werden, wie z.B.

- 30 Histoacrylkleber oder auch Acrylfarben. Es handelt sich hierbei um flüssige Mittel, die geeignet sind, in die Versorgungsbahnen unter Überdruck eingespritzt zu werden und die sich dann gleichmässig in flüssiger Phase im Gewebe verteilen und dort aushärten.

- 35 Der Erfindungsgegenstand der vorliegenden Neuerung ergibt sich nicht nur aus dem Gegenstand der einzelnen Schutzansprüche, sondern auch aus der Kombination der einzelnen

Schutzansprüche untereinander.

- Alle in den Unterlagen, einschließlich der Zusammenfassung, offenbarten Angaben und Merkmale, insbesondere die in den Zeichnungen dargestellte räumliche Ausbildung werden als erfindungswesentlich beansprucht, soweit sie einzeln oder in Kombination gegenüber dem Stand der Technik neu sind.

- Im folgenden wird die Neuerung anhand von einer lediglich einen Ausführungsweg darstellenden Zeichnung näher erläutern. Hierbei gehen aus der Zeichnung und ihrer Beschreibung weitere erfindungswesentliche Merkmale und Vorteile der Neuerung hervor.

Es zeigen:

- Figur 1: die Darstellung von zwei Stechflaschen mit unterschiedlichen Komponenten,
- Figur 2: die Stechflaschen nach Figur 1 mit Hinzufügung weiterer Zusatzmittel,
- Figur 3: die Anwendung des Mittels in einer ersten Ausführungsform,
- Figur 4: die Anwendung des Mittels in einer zweiten Ausführungsform,
- Figur 5: die Erläuterung der Wirkungsweise des Mittels im Gewebe.

- Nach Figur 1 sind zwei Stechflaschen 1,3 vorhanden, die in beliebiger Formgebung und Art vorhanden sein können. Jede Stechflasche ist mit einem Mittel gefüllt. Die Stechflasche 1 beinhaltet eine Füllung 2 aus einem Farbstoffpulver in Verbindung mit Thrombin. Hierauf ist die Neuerung jedoch nicht beschränkt; die Füllung 2 mit dem Farbstoff kann auch aus einem flüssigen Farbstoff bestehen. Die Beifügung von Thrombin ist nur zur Verbesserung der Blutgerinnung vorgesehen; es ist aber nicht lösungsnotwendig für das vorliegende Mittel.

- In der Stechflasche 3 ist eine flüssige Füllung aus Fibrinogen eingefüllt. Das Fibrinogen liegt in etwas zähflüssiger, hochviskoser Form vor; die Viskosität ist vergleichbar mit einem üblichen Motorenöl.

~~In einem zweiten Schritt wird nun in die Stechflasche 1 ein Zusatzmittel 5 eingefüllt, welches bevorzugt aus einem CaCl_2 besteht.~~

- 5 Dieses Zusatzmittel 5 ist die zweite Komponente, welche die Füllung 4 zur späteren Aushärtung bringt, sofern das Mittel in ein Gewebe appliziert wird.

In die zweite Stechflasche 3 wird als Zusatzmittel 6 eine Aprotinin-Lösung noch hinzugegeben. Ein geeignetes Mischungsverhältnis des Zusatzmittels 5 zu der
10 Füllung 4 ist beispielsweise ein Verhältnis von 1 : 1 bevorzugt.

Unter Hinzunahme der Füllung 2 ergibt sich somit ein Mischungsverhältnis der Stoffe 2,5 in Bezug zu den Stoffen 4,6 etwa von 1 : 1 bis zu 1,5 : 1.

Das Zusatzmittel 6 (Aprotinin-Lösung) ist ein Zusatzmittel für den Fibrinkleber (Fibrinogen), um die später erwünschte Gerinnungskette in Gang zu setzen.

In der Ausgestaltung der Stechflaschen 1,3 mit den Füllungen 2,5 bzw. 4,6 geschieht jedoch noch keine Reaktion in den einzelnen Stechflaschen 1,3.

20

Erst wenn gemäß Figur 3 der Inhalt der beiden Stechflaschen 1,3 in zugeordnete Spritzen 1', 3' aufgezogen wird, und diese beiden Spritzen 1', 3' durch einen Y-Verbinder in der Art nach Figur 3 verbunden werden, erfolgt eine Reaktion dann, wenn der Inhalt der beiden Spritzen 1', 3' über den Y-Verbinder 7 und eine Kanüle 8
25 in das Gewebe eingespritzt wird.

Eine derartige Anwendung des Mittels ist beispielsweise in Figur 5 dargestellt. Dort ist erkennbar, daß beispielsweise bei Position 15, also weit außerhalb des kranken Gewebes, in eine Vene 14 das Mittel aus der Kanüle 8 unter Druck eingespritzt wird, so daß es in Pfeilrichtung 16 in Richtung entgegen der Blutflußrichtung in der Vene
30 14 fließt.

Es werden damit alle venösen Bahnen (Venolen 17) im befallenen, kranken Gewebe 12 angefärbt und gleichzeitig verschlossen. Damit besteht nun die Möglichkeit, das
35 Gewebe 12 von dem umliegenden Gewebe, welches nicht von der Vene 14 versorgt wird, abzugrenzen. Das umliegende Gewebe ist also durch ein Gewebegrenz 18 von dem kranken Gewebe 12 getrennt und leicht unterscheidbar.

Es kann nun durch einfache, leicht durchführbare optische Kontrolle während der Operation das kranke Gewebe 12 aus dem umliegenden, gesunden Gewebe entfernt werden. Ein weiterer wesentlicher Vorteil der vorliegenden Neuerung besteht darin, daß das kranke Gewebe wenigstens im Rand- oder Grenzbereich verschlossene Gefäße aufweist in denen Krankheitserreger immobil fixiert sind und dadurch nicht in gesundes, noch nicht befallenes Gewebe eindringen kann.

In einer anderen Ausgestaltung der Anwendung des Mittels ist es vorgesehen, daß das Mittel in eine Arterie 13 eingespritzt wird und ebenfalls in Pfeilrichtung 16 in die arteriellen Bahnen des Gewebes 12 einfließt und dort die arteriellen Bahnen dauerhaft verschließt und gleichzeitig anfärbt.

Es besteht also der gleiche Reaktionsmechanismus.

In Figur 4 ist als weitere Ausführungsform noch ein Kombinationsgefäß 9 dargestellt, welches den Inhalt der beiden Stechflaschen 1,3 in der Ausführung nach Figur 2 bereits schon beinhaltet.

Im oberen Teil sei beispielsweise der Inhalt der Stechflasch 3 enthalten, d.h. es sind die Füllungen 4,6 vorhanden, während im unteren Teil des Kombinationsgefäßes 9 die Füllungen 2,5 vorhanden sind. Die beiden Mittel sind durch eine mittlere Membran 10 voneinander getrennt.

Ein derartiges Kombinationsgefäß wird in der Form angewendet, daß die mittlere, trennende Membran 10 zerstört wird und das Kombinationsgefäß dann so geschüttelt wird, daß sich alle Stoffe 2,4,5,6, miteinander vermischen, wobei danach über die Öffnung 19 das so hergestellte Mittel über eine entsprechende Kanüle 8 in das Gewebe eingespritzt werden kann.

In Figur 5 ist nur beispielhaft die Anwendung des Mittels an einem Enddarm 11 dargestellt. Die Anwendung des Mittels ist hierauf jedoch nicht beschränkt; es können beliebige Gewebe sowohl am lebenden als auch am toten Gewebe am Menschen und am Tierkörper mit dem entsprechenden Mittel behandelt werden.

Ebenso ist die Neuerung nicht auf die Anordnung einer horizontalen Membran in dem Kombinationsgefäß 9 beschränkt; es können auch mehrere Membranen vorhanden sein oder es kann auch eine vertikale Membran vorgegeben sein.

Wichtig bei der vorliegenden Erfindung ist also, daß das Mittel mindestens aus zwei Komponenten besteht, nämlich aus einem Stoff, welcher geeignet ist, eine

Embolisation des Gewebes herbeizuführen und ferner aus einem Farbstoff, welcher geeignet ist, das entsprechende verschlossene Gewebe während des Verschlusses

5 auch anzufärben.

Zeichnungs-Legende

	1	Stechflasche
5	2	Füllung (Farbstoffpulver u. Thrombin)
	3	Stechflasche
	4	Füllung (Fibrinogen)
	5	Zusatzmittel (CaCl_2)
	6	Zusatzmittel (Aprotenin-Lösung)
10	7	Y-Verbinder
	8	Kanüle
	9	Kombinationsgefäß
	10	Membran
	11	Enddarm
	12	Gewebe
	13	Arterie
	14	Vene
	15	Position
	16	Pfeilrichtung
20	17	Venolen
	18	Gewebegrenze
	19	Öffnung
	20	Mittel
	21	Lymphbahn
25		

Schutzansprüche

- 5 1. Mittel für den Gefäßverschluß -Embolisation- bei operativer Behandlung von organischem Gewebe dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel (20), das wenigstens teilweise aus den Komponenten (2,4,5,6) besteht, eine Abgrenzung der Grenzschichten zwischen dem gesunden und dem kranken Gewebe bewirkt.
 - 10 2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel (2) arterielle und/oder venöse und/oder lymphatische Gewebefbahnen dauerhaft anfärbt und verschließt.
 - 15 3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel (20) durch den erzeugten Gefäßverschluß der Versorgungsbahnen (13,14,21) bewirkt, daß im kranken Gewebe befindliche Krankheitskeime (Bakterien, Vieren, Tumorzellen) fixiert werden und während der Operation nicht mehr in das gesunde Gewebe diffundieren können.
 4. Mittel nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel (20) parasitenbefallenes Gewebe vom gesunden Gewebe unterscheidbar abgrenzt und verschließt.
 - 20 5. Mittel nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Mittel (20) um flüssige Komponenten handelt, die geeignet sind in die Versorgungsbahnen unter Überdruck eingespritzt zu werden.
 6. Mittel nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel (20) sich nach dem Einspritzen gleichmässig in flüssiger Phase im Gewebe verteilen und dort aushärten.
 - 25 7. Mittel nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel (20) eine Embolisation (Gefäßverschluß) für Versorgungsbahnen (13,14,21) sowohl in das Gewebe hinein als auch aus dem Gewebe heraus bewirkt.
-

8. Mittel für den Gefäßverschluß -Embolisation- bei operativer Behandlung von organischem Gewebe dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel (20) aus mindestens zwei der Komponenten nämlich einem Mittel zur Herbeiführung des Gefäßverschlußes (4,6) und einem Mittel zur Einfärbung der betroffenen Gefäße (2,5) besteht.
- 5
9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß dessen Farbstoffkomponenten (2,5) aus chinoiongelb, patentblau, Toloniumchlorid, indozianingrün, Lebensmittelfarben oder Carbon -in Form von wässrigen Coloid-Suspensionen- oder fluoreszierenden Farbstoffen bestehen.
- 10
10. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß dessen Klebstoffelemente (4,6) aus Fibrinogen, Fibrinogenkonzentrat, Humanplasmaproteinfraction, menschlichem Albumin, L-Arginginhydrochlorid, L-Isoleucin, Natriumchlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Natrium-L-Glutamat-Monohydrat und Aprotinin aus Rinderlunge sowie Wasser bestehen.
- 15
11. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß dessen Klebstoffelemente (4,6) aus Histoacrylkleber oder auch Acrylfarben bestehen.
12. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß dessen Klebstoffelemente (4,6) Thrombin enthält.
13. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß dessen Klebstoffelemente (4,6) Calciumchlorid-Dihydrat